

Title	断続的飢餓による寿命延長におけるmicro R N A 生成機構の役割(Abstract_要旨)
Author(s)	木暮, 暁子
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-07-24
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k20640
Right	許諾条件により本文は2018-03-31に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（生命科学）	氏名	木暮 暁子
論文題目	断続的飢餓による寿命延長における microRNA 生成機構の役割		
(論文内容の要旨)			
<p>食餌制限が多くの生物において寿命を延長し、マウスなどの哺乳類では老化に伴う慢性疾患を予防することは広く知られている。食餌制限には様々な方法があり、その中で断続的に飢餓状態を繰り返す断続的飢餓（Intermittent fasting :IF）という手法により線虫の寿命が大きく延長することが明らかとなっている。IFによる寿命延長には飢餓による遺伝子の発現変化が重要であることがわかっているが、その寿命制御メカニズムの全貌は未だ明らかにされていない。microRNA (miRNA) は遺伝子の発現を転写後に調節するノンコーディングRNAであり、線虫の幼虫期において飢餓により発現が変化することが知られている。このことから、miRNA生成機構が飢餓に応答し、遺伝子発現を調節し、寿命制御に関与することが考えられた。そこでまず、本研究では成虫期においても、飢餓によるmiRNAの発現が変化するかをマイクロアレイによって調べた。その結果、成虫期における48時間の飢餓によっても、発現変化するmiRNAが存在することがわかった。次に、miRNA-induced silencing complex (miRISC) 構成因子であるArgonaute (ALG-1及びALG-2) やGW182 (AIN-1及びAIN-2) の飢餓による発現変化を調べた結果、これらの遺伝子の発現が飢餓によって上昇することが明らかとなった。さらに、miRISC構成因子の変異体及びノックダウン個体において、自由摂食及びIF条件下で寿命測定を行った。その結果、<i>alg-1</i>、<i>ain-1</i>及び<i>ain-2</i>の欠失変異体並びに<i>alg-1</i>、<i>alg-2</i>及び<i>ain-1</i>のノックダウン個体においてIFによる寿命延長が部分的に抑制された。さらに、miRNA生成機構の上流で働くDRSH-1及びPASH-1について解析を進めたところ、これらの遺伝子の発現も飢餓によって上昇することがわかった。興味深いことに、<i>drsh-1</i>欠失変異体においてIFによる寿命延長が完全に抑制された。以上の結果から、miRNA生成機構がIFによる寿命延長において重要な働きを持つことが示唆された。そこで次に、IFによる寿命制御に関与する転写因子DAF-16とDRSH-1の関係を解析した。その結果、DRSH-1の欠失はDAF-16の標的遺伝子の飢餓による発現変化を抑制した。さらに、<i>drsh-1</i>、<i>ain-1</i>並びに<i>daf-16</i>のそれぞれの欠失変異体を用いて、飢餓による遺伝子発現変化を網羅的に解析した。その結果、<i>drsh-1</i>の欠失は飢餓による遺伝子の発現変化の大部分を、また<i>ain-1</i>並びに<i>daf-16</i>の欠失はそれらの一部の制御に関わっているということがわかった。これらの結果は、miRNA生成機構の構成因子、その中でも特にDRSH-1が、飢餓による遺伝子の発現変化の制御を介して、IFによる寿命延長において重要な役割を持つことを示している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、microRNA(miRNA)生成機構の構成因子が飢餓により発現上昇すること、またmiRNA生成機構が断続的飢餓(IF)による寿命延長において重要な役割を担っていることを明らかにした。線虫において幼虫期にいくつかのmiRNAの発現が変化することが知られている。そこで申請者はまず、成虫期においても飢餓によりmiRNAの発現が変化するかを調べた。その結果、成虫期においてもmiRNAの発現が変化するのが多数存在することが明らかとなった。また、miRNA生成機構の構成因子が飢餓により発現変化するかをqPCRにより調べ、miRNA-induced silencing complex(miRISC)構成因子であるArgonaute(ALG-1及びALG-2)やGW182(AIN-1及びAIN-2)の発現が飢餓により上昇することを明らかにした。さらに申請者は、miRISC構成因子の変異体及びノックダウン個体において、自由摂食及びIF条件下で寿命測定を行った。その結果、*alg-1*、*ain-1*及び*ain-2*の欠失変異体並びに*alg-1*、*alg-2*及び*ain-1*のノックダウン個体においてIFによる寿命延長が部分的に抑制されることを示した。申請者は次に、miRNA生成機構の上流で働くDRSH-1及びPASH-1について解析を進めたところ、これらの遺伝子の発現も飢餓によって上昇することを明らかにし、さらに*drsh-1*欠失がIFによる寿命延長を完全に抑制することを明らかにした。以上の結果から、miRNA生成機構がIFによる寿命延長において重要な働きを持つことが示唆された。これらの結果は、miRNA生成機構がIFによる寿命延長において重要な働きを持つことを示している。また、申請者はIFによる寿命制御に関与する転写因子DAF-16とDRSH-1の関係を解析した。その結果、DRSH-1がDAF-16の標的遺伝子の飢餓による発現変化に関与することを明らかにした。さらに申請者は、*drsh-1*、*ain-1*並びに*daf-16*のそれぞれの欠失変異体を用いて、飢餓による遺伝子発現変化を網羅的に解析した。その結果、*drsh-1*が飢餓による遺伝子の発現変化の大部分を、また*ain-1*並びに*daf-16*がそれらの一部の制御に関わっているということがわかった。これらの結果は、miRNA生成機構の構成因子、その中でも特にDRSH-1が、飢餓による遺伝子の発現変化の制御を介して、IFによる寿命延長において重要な役割を持つことを示している。本論文は、寿命制御におけるmiRNA生成機構の重要性を明らかにするとともに、食餌制限による寿命延長メカニズムの解明に大きく貢献するものである。これら一連の研究において、申請者の持つ生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究遂行能力、及び生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見が示されていると判断できる。また、本論文は、論理的かつ一貫性をもって記述されていた。以上より、本論文は、博士(生命科学)の学位論文として価値のあるものと認めた。また、平成29年6月8日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、申請者を合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日